

分離プロセスモデルにおけるポアソン因子の一様性

田中 久弥, 川崎 博幸, 山本 辰美

はじめに

筆者らはさきに、クロマト分離操作の従来の理想段にもとづく溶出挙動の解析にたいして、移動相と固定相とのあいだの速度過程を一様ポアソン過程として考慮し移動相通過時間 t_c における両相間の移動回数の平均値である移動単位数による解析を試み、分離挙動との実験的な対応を得ることができた。⁴⁾

本論文では、従来の分離プロセスのモデルとして用いられている離散型の二相間平衡段モデル¹⁾—以後ステージモデルとよぶ—と筆者らが前報⁴⁾で用いた二相間移動回数モデル—以後移動単位モデルとよぶ—とに共通する基礎的なポアソン過程についてそのパラメータの一様性を実験的に検討した。分離実験系には前報の PEG 200, 400, 1000, および4000系を用い、それらのゲルクロマトグラムから求めた溶出時間分布の特性値より前報の移動単位数 N_{tr} と同様ステージモデルのステージ数 N_{st} を求めた。

前報でえられた移動単位数の $1/2$ 乗の成分間の差として分散を安定化したパラメータにたいして、変形 R_s を分離度とした場合³⁾の両者の良好な線形関係は分離操作設計についての基礎的な条件をあたえるもので、ひろい範囲の移動相通過時間 t_c にたいして移動単位数 N_{tr} の算出のモデルであるポアソン過程の一様性を考慮した速度パラメータの関係と同様、ひろい平均溶出時間 t_E にたいするステージ数 N_{st} の算出のモデルについてもそのモデルのパラメータの一様性を確かめておく必要がある。

1. 分離プロセスモデルとしてのポアソン過程

分離プロセスのモデルは通常そのプロセスを出入りする物質に関する収支式をもって表されるが、プロセスの特性を二相からなる離散的な平衡段の多段操作とみるか、あるいは二相間の成分の移動速度に着目した連続的な複数の移動単位数操作とみるかに分けることができる。以後、前者を平衡段モデル、後者を移動単位モデルとよぶことにする。平衡段モデルの場合、プロセスにインプットされてからある時間までに着目成分が通過する平衡段の数 n_{st} の分布 $p(n_{st}, t)$ はその物質収支式から、時間 t に着目段 n_{st} にある成分量 $c_m(V_m + K_i V_s)$ のその成分のインプット量 $c_F F$ にたいする割合として次式のように表すことができる。

物質収支式

$$\begin{aligned} & dc_m(V_m + K_i V_s)/dt \\ & = q(c_{m-1} - c_m) \end{aligned} \quad (1)$$

右辺の分子に $(V_m + K_i V_s)$ をかけて両辺を $c_F F$ で割り $c_m(V_m + K_i V_s)/c_F F = p(n_{st}, t)$ と

おくと、次式のような確率微分方程式をうる。

$$dp(n_{st}, t)/dt = \eta(p(n_{st}-1, t) - p(n_{st}, t)) \quad (2)$$

ここで、初期条件として $p(0, 0) = 1$ である。なおパラメータ $\eta = q/(V_m + K_i V_s)$ で q は流量である。ここでパラメータ η が n_{st} にも t にも無関係に一定すなわち一様ポアソン過程であるとすれば、 $p(n_{st}, t)$ は平均、分散ともに ηt_E のポアソン分布

$$p(n_{st}, t) = (\eta t)^{n_{st}} \exp(-\eta t) / n_{st}! \quad (3)$$

で表される。

移動単位モデルの場合、任意の移動相通過時間 ($t = l/u$) までに着目成分が二相間を行き来する回数 n_{tr} の分布 $p(n_{tr}, t)$ について筆者らは前報¹⁾において上式と全く類似な次式を導出した。

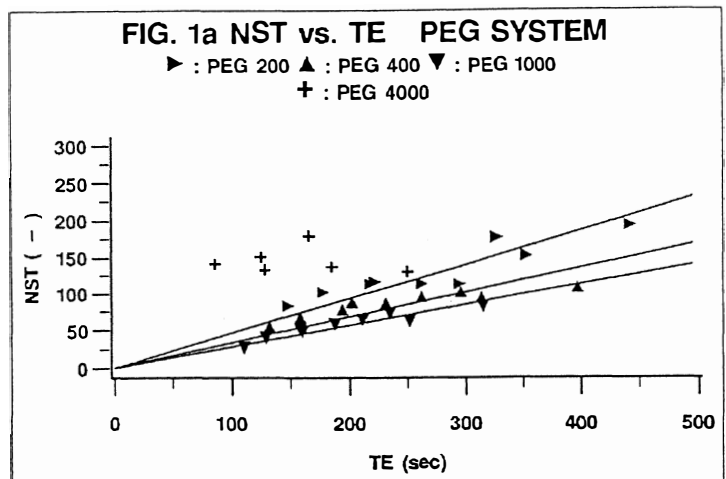
$$dp(n_{tr}, t)/dt = x(p(n_{tr}-1, t) - p(n_{tr}, t))$$

ここで、初期条件として $p(0, 0) = 1$ である。なおパラメータ $x = 1/\tau_R$ で、 τ_R は一移動単位の代表時間である。一様ポアソン過程では $p(n_{tr}, t)$ はステージモデルのパラメータ η を x におきかえればよい。⁴⁾

以上のようにしてこれらふたつのモデルに共通するポアソン型の確率微分方程式がえられたが、うへの二式ではいずれもパラメータ η , x は時間に無関係に一定として取り扱った。すなわち一様ポアソン過程としてのモデル化をおこなった。一様性はそれらのパラメータの時間依存性の大小によるもので、前報で従来の段理論のポアソン過程による定式化にもちいた η ならびに同様の過程により移動単位数を定式化するのにもちいた速度パラメータ x のそれぞれについて検討を試みた。

2. 実験的検討

実験の条件 実験系としてポリエチレングリコール一分画分子量200ないし4000のゲルクロマトグラフィーについて、四種類の分画成分のクロマトグラムからえられるパラメータの一様性をみた。実験条件は t_E については各分画成分について移動相通過時間 t_c をカラム長さならびに流量をそれぞれ三種類変化させ、成分毎にパラメータを求めるようにした。カラム長さは10, 15, 20cmであり、端効果の補正のために各条件のもとでカラムをはずした場合の測



定もあわせておこなった。

t_c の値には同一条件で流下した Blue Dextran による結果に端効果補正をおこなった値をもちいた。

用いた装置ならびに手順などについてはすでに前報³⁾に述べたとおりで、使用した検出器は PEG 系には示差屈折率計、Dextran 系には UV 計である。

クロマトグラムから溶出時間の頻度分布の計算 その平均、分散など特性値の算出法はいずれも前報⁴⁾の通りである。

3. 検討結果ならびに考察

1) 実測の成分溶出曲線からステージ数 N_{st} の算出 任意の成分のクロマトグラムからその溶出時間の頻度分布 $f(t)$ がえられるが、その平均 t_E 、分散 σ^2 を用いて次のようにステージ数 N_{st} を求めた。

溶出時間 t は上で述べたパラメータ η の逆数が 1 ステージあたりの滞留時間を表すので、これと n_{st} との積と考えれば溶出時間の分散 σ^2 は n_{st} の分散 σ_{st}^2 と $\tau_{st}^2 (=1/\eta^2)$ の積であるから $t^2/4\sigma^2$ の分布は平均ならびに分散はともに t_E^2/σ^2 で、時間 t_E における平均ステージ数 N_{st} となる。

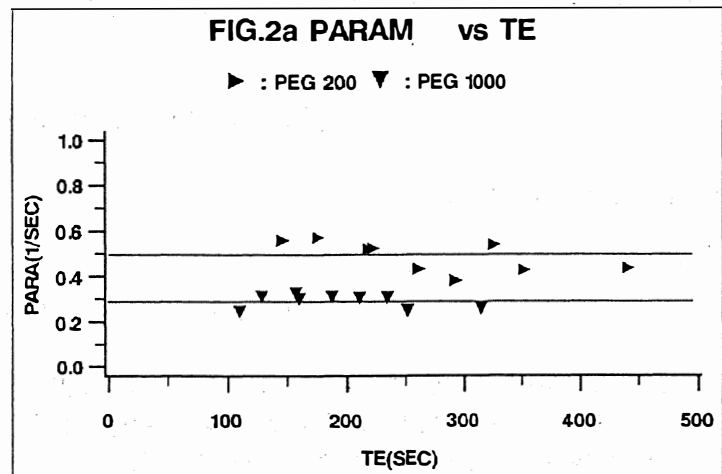
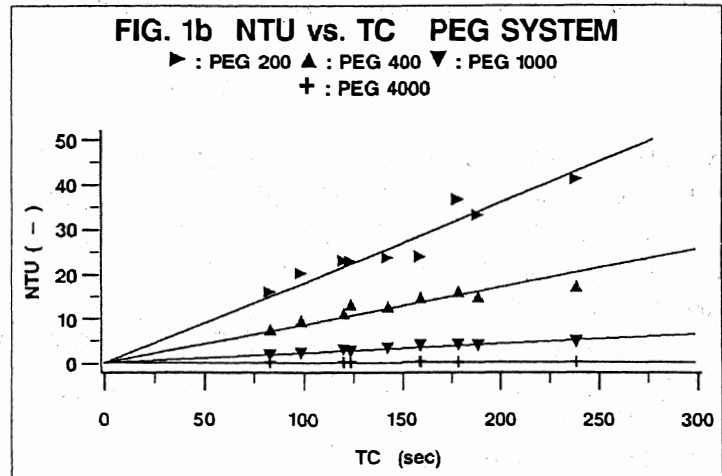
すなわち任意の着目成分について

$$N_{st} = t_E^2 / \sigma^2 \quad (4)$$

Fig. 1 には PEG 系でえられたクロマトグラフィーについて各溶出時間の頻度分布 $f(t)$ の平均値 t_E ならびに分散値 σ^2 に上述の入口効果を補正して算出した N_{st} を時間 t_E にたいして点描した。なお、比較のために同じ系にたいする前報の移動単位数 $N_{tr} = (t_E - t_c)^2 / \sigma^2$ と t_c の関係も併せて示した。

2) ポアソン因子の一様性

N_{st} は時間 t_E でのステージ間分布の平均値であり、ポアソン因子 η と t_E との積である。これは N_{tr} の場合 x と t_c の積であるのと同様である。時間 t_E におけるステージ数 N_{st} よりポアソン



因子 $\eta = q / (V_m + K_i V_s)$ は N_{st} を t_E でわり次式で算出できる。

$$\eta = N_{st} / t_E \quad (5)$$

η の内容から各ステージの移動相ならびに固定相容積、分配係数、流量一定のもとでは定数となり、一様 (homogenous) なポアソン過程の因子とみられる。これら因子の時間依存性をみるため、 N_{st} と t_E ならびに N_{tr} と t_c との線形モデルを用いて、切片ならびにポアソン因子である勾配のそれぞれについて分散分析をおこなった。その結果、Table 1 に示すようにいずれのモデルの F 値も、PEG 4000 系にたいするステージモデルの場合の極端に小さい値をのぞいていずれも大きく、しかも切片の帰無仮設の t 値ならびにその p 値よりみて原点をとる直線関係の妥当性、いかえればポアソン因子の一様性が確かめられた。

Fig. 2 にはえられた各モデルのパラメータ η , x をその平均値とともにそれぞれ時間 t_E , t_c にたいして点綴しその一様性をみた。ステージモデルの PEG 4000 系の値は上に述べた理由で

モデルの適用外とみられ削除した。Fig. 1 より予想されるように、いずれのパラメータも平均値のまわりに不規則にちらばっており、時間依存性はみられない。

3) ポアソン因子の一様性とモーメント解析 時間 t_E における平均ステージ数としての $N_{st} = t_E^2 / \sigma^2$ は二相間に平衡を仮定した平衡段モデルであるが、このように溶出時間分布の代表値で表した場合従来の線形システムの伝達関数のモーメント解析にもとづけば、次式の溶出時間分布の密度関数 $f(t)$ の一次モーメント t_E ならびに二次モーメント σ^2 より

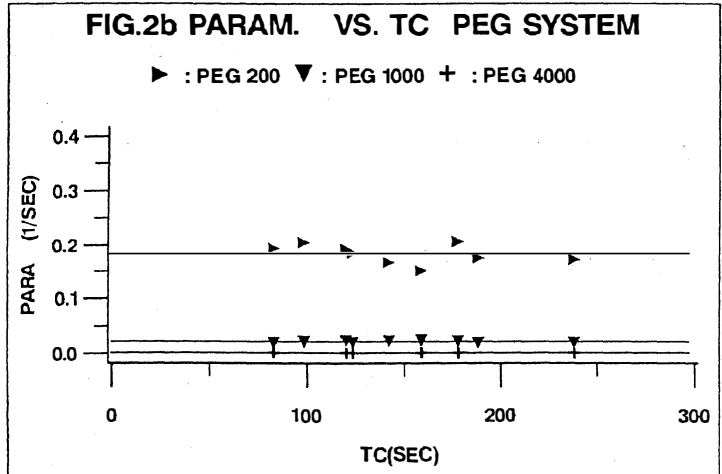
$$\begin{aligned} t_E &= t_c (1 + \delta) \\ \sigma^2 &= 2t_c [(t_{dif} \delta / 15) + (t_c / Pe)(1 + \delta)^2] \end{aligned}$$

N_{st} はつぎのようにあらわされる。

$$\begin{aligned} N_{st} &= t_E^2 / \sigma^2 \\ &= t_E / 2 [(t_{dif} \delta / 15(1 + \delta)) + (t_E / Pe)] \end{aligned} \quad (6)$$

ここで、 t_c は移動相の通過時間、 L/u 、また δ は単位移動相容積あたりの固定相容積、 V_s / V_m である。 t_{dif} は粒子半径 R 、粒子内拡散係数 D_E 、粒子内有効容積率 β により $R^2 \beta / D_E$ 、Peclet 数、 Pe は移動相中の軸方向の分散係数 E により、 uL/E で表される。

移動単位数 N_{tr} の場合



$$N_{tr} = (t_E - t_C)^2 / \sigma^2 \\ = t_C / 2 [(t_{dif} / 15\delta) + (1 + \delta)^2 t_C / Pe \delta^2]$$

である。

Table 1 Linear Model Analysis of $N_{st}(t_E)$ and $N_{tr}(t_C)$

すでにみたように、PEG 系にたいして因子 η , x が時間に関係なく一定とみられるが、上式でみるといずれの場合も分母の括弧内の第一項す

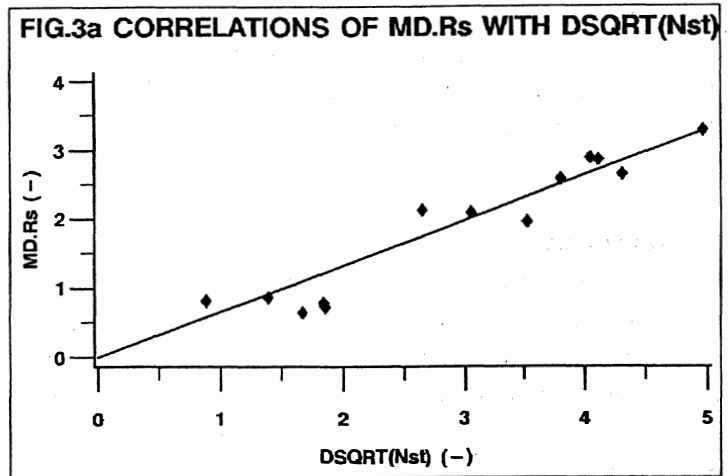
System	Stage Model		Transfer Unit Model	
	LM $F(p)$	Intcept $T(p)$	LM $F(p)$	Intcept $T(p)$
PEG 200	175.3(0.0001)	3.72(0.0008)	64.57(0.0001)	0.93(0.3841)
PFG 1000	59.43(0.0001)	1.39(0.2073)	85.73(0.0001)	0.89(0.4017)
PEG 4000	0.10(0.7662)	5.97(0.0040)	3.24(0.1461)	0.99(0.3803)

なわちゲル相内の拡散時間の項が第二項の移動相での流れ方向の分散時間の項に比してかなり大きいことがわかり、ゲル相内の移動過程が律速しているとみられる。

4) ステージ数, 移動単位数の $1/2$ 乗因子と分離度 着目成分と夾雑成分の分離度について, すでに筆者は従来の R_s にたいして成分間の溶出時間差の分布の分散を安定化した $(t_{E1} - t_{E2}) / \sqrt{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}$ を変形 R_s として提案した⁴⁾。このように分離度を定義すると色々の条件下での溶出時間差の分布を同一の分散値 1 のもとで平均値を代表値として比較することができる。

この分離度について, 個々の成分の N_{st} あるいは N_{tr} の差を対応させようとするれば, $p(n_{st}, t)$ も $p(n_{tr}, t)$ もともにポアソン分布で表されることがから両者の分散が安定化されていないため, たんに平均値の差にすぎず, これらの差の分布を代表する値とみなされない。ここでこれらの平方根について差

$$\Delta\sqrt{N_{st}} = \sqrt{N_{st1}} - \sqrt{N_{st2}} \\ \Delta\sqrt{N_{tr}} = \sqrt{N_{tr1}} - \sqrt{N_{tr2}} \quad (7)$$



をとれば分散はそれぞれ 1 であるので, 差の分布

$$p(\Delta\sqrt{n_{st}}, t) \text{ あるいは } p(\Delta\sqrt{n_{tr}}, t)$$

は平均値として $\Delta\sqrt{N_{st}}$ あるいは $\Delta\sqrt{N_{tr}}$, 分散として 2 となり変形 R_s と同様に分散が安定化される。

Fig. 3 には以上のようにしてえられた $\Delta\sqrt{N_{st}}$ および $\Delta\sqrt{N_{tr}}$ と変形 R_s との関係を点綴し比較した。移動単位モデルの場合分離度は $\Delta\sqrt{N_{tr}}$ にたいしてほぼ一本の直線にまとまるが, ステージモデルの場合 $\Delta\sqrt{N_{st}}$ とさらに移動相通過時間 t_C の効果もあわせた関係が予想される。

変形 R_s にたいしてこれらの $\Delta\sqrt{\quad}$ 量の線形モデルによる分散分析の結果はモデルに関する F 値よ

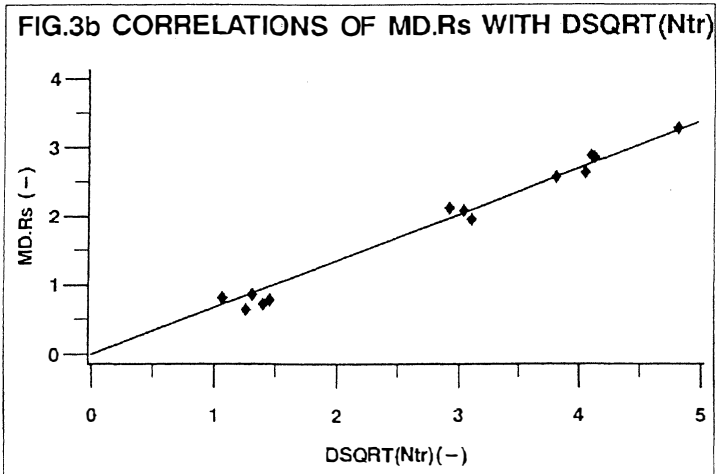
りみてステージモデルより移動単位モデルのほうが適応性があり、切片を0とする仮設検定の t 値ならびに p 値からもこのモデルの妥当性が認められる。

結 論

分離プロセスのモデルを代表する在来の平衡段よりなるステージモデルについて、着目成分のプロセスへのインプットから時間 t 経過後におけるステージ間の分布頻度 $p(n_{st}, t)$ に関するポアソン型の確率微分方程式を物質収支式から導きその因子 η について一様ポアソン過程としてのモデルの適応性を調べた。

Eq (4) によりステージ数 N_{st} は溶出時間 t_E における着目成分のステージ間分布の平均値としてそのクロマトグラムから求めた。 N_{st} と平均溶出時間 t_E との線形モデルによる分散分析の結果、PEG系でえられた因子 $N_{st}/t_E = \eta$ はPEG 4000の場合をのぞけば、前報でえた移動単位モデルの因子 κ と同様に良好な一様性をしめした。

プロセス設計の基本的な操作条件の選定にあたって分離度とこれらふたつのモデルからえられる N_{st} あるいは N_{tr} との対応ではFig. 3に示したよう移動単位モデルが良好な線形関係をあたえる点でステージモデルにまさることが認められる。



Nomenclature

C_F : feed concentration	[g/ml]	$p(n_{st} \text{ or } n_{tr}, t)$: Poisson probability function	[-]
C_m : moving phase concentration	[g/ml]	q : volumetric flow rate	[ml/s]
C_s : static phase concentration	[g/ml]	R : particle radius	[cm]
D_E : effective intraparticle diffusivity	[cm ² /s]	t_C : convection time of moving phase	[s]
F : feed volume	[ml]	t_E : mean of elution time	[s]
$f(t)$: elution time distribution density	[1/s]	u : interstitial velocity	[cm/s]
K : distribution coefficient	[-]	V_m : moving phase volume of stage	[ml]
L : column length	[cm]	V_s : static phase volume of stage	[ml]
l : column length variable	[cm]	δ : static phase volume per unit moving phase volume	[-]
N_{st} : number of stages = $E[n_{st}(t_E)]$	[-]	η : Poisson parameter of stage model	[1/s]
N_{tr} : number of transfer unit = $E[n_{tr}(t_C)]$	[-]		

λ : Poisson parameter of transfer unit
model [1/s]

Literature Cited

- 1) KATO, S et al.: BUNRI KOUGAKU, P.150, OHM SHA (1992)
- 2) SCHNEIDER, P.: Chem. Eng. Science, 42, 1251 (1987)
- 3) TANAKA, H. and YAMAMOTO, T.: Bull. Facul. Eng. Toyama Univ. 43, 93 (1992)
- 4) TANAKA, H. et al.: Bull. Facul. Eng. Toyama Univ., 44, 81 (1993)

Homogenous Characteristics of Poisson Parameters in Separation Models

Tanaka H., Kawasaki H., Yamamoto T.

The stage model of chromatographic separation processes based on a Poisson probability function $p(n_{st}, t)$ involves a time-independent homogenous parameter η . The number of stages N_{st} represented by ηt_E was calculated by (t_E^2/σ^2) , where t_E and σ^2 are the mean and variance of elution time distributions obtained by PEG-system chromatograms. Together with the parameter κ of transfer unit model previously developed, the time-independent homogenous characteristics of these parameters were estimated by the variance analysis of assumed linear model of N_{st} and t_E .

〔英文和訳〕

分離プロセスモデルにおけるポアソン因子の一様性

田中 久弥, 川崎 博幸, 山本 辰美

クロマトグラフ分離プロセスのポアソン確率関数 $p(\eta_{st}, t)$ にもとづく理論段モデルには、時間には無関係で様なパラメータ η がふくまれている。 ηt_E で表される理論段数 N_{st} は PEG 系のクロマトグラムよりえられた溶出時間分布の平均 t_E および分散 σ^2 より (t_E^2/σ^2) で算出した。以前の移動単位モデルのパラメータ κ とともに、これらのパラメータの時間に無関係で様な特性を N_{st} と t_E との線形モデルを仮定しその分散分析により求めた。